ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXIII, № 7, 1970

УДК 542.91+547.495.1+547.495.9.

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИНА

IX. СИНТЕЗ γ-(4-АЛКОКСИБЕНЗИЛМЕРКАПТО)ПРОПИЛГУНИДИНОВ И НЕКОТОРЫХ УРЕТАНОВ

А. А. АРОЯН, Т. Р. ОВСЕПЯН и П. Р. АКОПЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

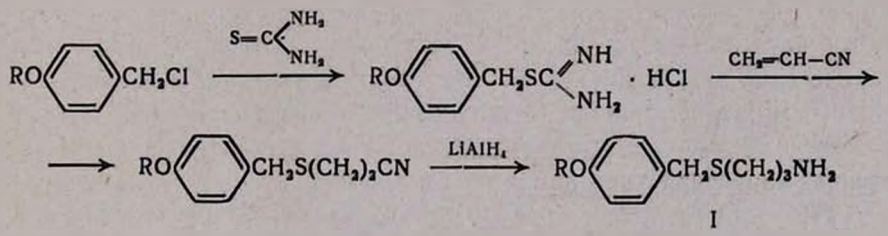
Поступило 6 VI 1969

С целью испытания симпатолитических свойств синтезированы замещенные гуанидины, исходя из γ-(4-алкоксибензилмеркапто)-пропиламинов и S-метилизотиомочевины. Получен ряд уретанов.

Табл. 4, библ. ссылок 5.

В ранее начатых исследованиях в области синтеза симпатолитических средств [1, 2] был получен ряд моно- и тризамещенных гуанидинов. В этих синтезах в качестве исходных веществ применялись диамины, содержащие алифатические и гетероциклические радикалы, а также производные меркамина—β-(4-алкоксибензилмеркапто)этиламины [2].

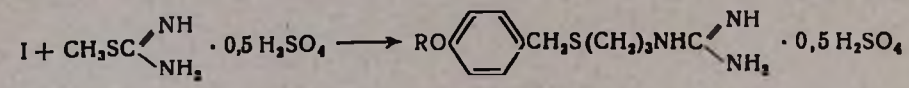
Было интересно получить γ-(4-алкоксибензилмеркапто)пропиламины и проследить изменение симпатолитических свойств полученных из них производных гуанидина в связи с увеличением количества метиленовых групп между азотом гуанидинового остатка и меркапто группой. Синтез γ-(4-алкоксибензилмеркапто)пропиламинов осуществлялся по схеме:



R=CH_3, C_2H_5, C_3H_7, *изо*-C_3H_7, C_4H_9, *изо*-C_4H_9, C_5H_{11}, *изо*-C_5H_{11}.

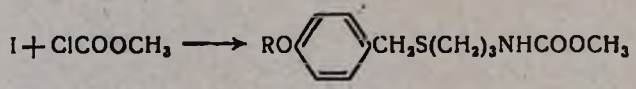
Исходными веществами служили 4-алкоксибензилхлориды, которые были переведены в гидрохлориды S-(4-алкоксибензил)изотиомочевин [3]. Взаимодействием последних с акрилонитрилом получены нитрилы β-(4-алкоксибензилмеркапто)пропионовых кислот. Восстановление нитрилов алюмогидридом лития привело к γ-(4-алкоксибензилмеркапто)пропиламинам. Эти амины быстро карбонизируются на воздухе; поэтому анализировались их гидрохлориды.

Замещенные гуанидины получены, исходя из γ-(4-алкоксибензилмеркапто)пропиламинов и S-метилизотиомочевины. Обычно эту реакцию



проводят в водноспиртовой среде [4]. Нами найдено, что при этом, помимо основного продукта реакции — замещенного гуанидина, получается и значительное количество сульфата исходного амина. Иногда образование последнего происходит почти со скоростью ионной реакции уже при комнатной температуре. Наряду с основной реакцией наблюдается и образование карбоната исходного амина. Наилучшие результаты получаются при нагревании (140—150°) реакционной смеси в среде диметилформамида в атмосфере азота.

γ-(4-Алкоксиметилмеркапто)пропиламины использованы также для получения веществ с возможной противоопухолевой активностью— уретанов [5].



Почти все полученные метиловые эфиры γ-(4-алкоксибензилмеркапто)пропилкарбаминовой кислоты после перегонки кристаллизуются.

Экспериментальная часть

Нитрилы β-(4-алкоксибензилмеркапто)пропионовых кислот. К раствору 0,1 моля гидрохлорида S-(4-алкоксибензил)изотиомочевины в 50 *мл* этанола при нагревании и перемешивании прикапывают раствор 20 *г* (0,5 моля) едкого натра в 200 *мл* 50%-ного этанола. Смесь охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 7,96 *г* (0,15 моля) акрилонитрила и продолжают перемешивание 2 часа при комнатной температуре и 4 часа при нагревании на водяной бане. Отгоняют этанол, маслянистый слой экстрагируют эфиром, эфирный экстракт высушивают сернокислым натрием и после отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме.

Выходы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические характеристики приведены в таблице 1.

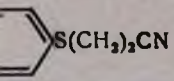
γ-(4-Алкоксибензилмеркапто)пропиламины. В трехгорлую колбу помещают 11,4 *г* (0,3 моля) алюмогидрида лития в 300 *мл* безводного эфира и при перемешивании из капельной воронки приливают 0,15 моля нитрила β-(4-алкоксибензилмеркапто)пропионовой кислоты в 100 *мл* безводного эфира. Продолжая перемешивание, реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 20 часов. Образовавшийся комплекс разлагают 40%-ным раствором едкого натра (40 *мл*). Амин извлекают эфиром. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме.

Гидрохлориды γ-(4-алкоксибензилмеркапто)пропиламинов получены обработкой эфирных растворов аминов насыщенным эфирным

RO

R′	Выход, %	Т. кип., °C/*мм*	Т. пл., °C	Молекулярная формула
CH_3	76,2	174—177/1	—	$C_{11}H_{13}NOS$
C_2H_5	78,7	178—180/1	—	$C_{12}H_{15}NOS$
C_3H_7	71,9	184—186/1	36—37	$C_{13}H_{17}NOS$
изо-C_3H_7	71,9	182—184/1	49—51	$C_{13}H_{17}NOS$
C_4H_9	71,1	193—196/1	—	$C_{14}H_{19}NOS$
изо-C_4H_9	66,1	191—192/1	40—41	$C_{14}H_{19}NOS$
C_5H_{11}	52,7	200—202/1	—	$C_{15}H_{21}NOS$
изо-C_5H_{11}	51,6	197—200/1	—	$C_{15}H_{21}NOS$

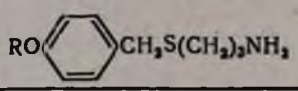
Таблица 1



d_4^{20}	n_D^{20}	MR_D		Анализ, %			
				N		S	
		найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
1,1257	1,5648	59,97	58,48	6,92	6,78	15,21	15,45
1,1750	1,5128	64,66	63,10	6,48	6,35	14,17	14,49
—	—	—	—	6,27	5,98	14,00	14,04
—	—	—	—	6,31	5,98	13,78	14,04
1,0647	1,5120	70,28	72,73	5,90	5,64	12,63	12,85
—	—	—	—	5,60	5,64	12,48	12,85
1,0444	1,5378	78,81	77,35	4,98	5,34	12,33	12,16
густое маслообразное вещество				5,21	5,34	11,92	12,16

раствором хлористого водорода. Полученные данные приведены в таблице 2.

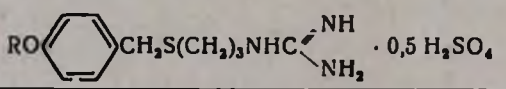
Таблица 2



R	Выход, %	Т. кип., °C/*мм*	Т. пл. гидрохлоридов,	Молекулярная формула	Анализ, % Cl найдено	Cl вычислено	N найдено	N вычислено	S найдено	S вычислено
CH_3	58,8	143—145/1	148—150	$C_{11}H_{18}ClNOS$	14,12	14,30	5,36	5,67	13,04	12,93
C_2H_5	57,8	154—156/1	116—118	$C_{12}H_{20}ClNOS$	13,51	13,53	5,55	5,37	12,56	12,28
C_3H_7	41,1	160—162/1	103—105	$C_{13}H_{22}ClNOS$	12,77	12,85	5,25	5,09	11,90	11,62
изо-C_3H_7	51,2	159—161/1	163—165	$C_{13}H_{22}ClNOS$	12,48	12,85	4,82	5,09	11,76	11,62
C_4H_9	78,1	163—165/1	197—198	$C_{14}H_{24}ClNOS$	11,90	12,23	4,53	4,85	11,35	11,05
изо-C_4H_9	80,2	165—167/1	202—204	$C_{14}H_{24}ClNOS$	12,12	12,23	4,69	4,85	10,80	11,05
C_5H_{11}	60,0	171—173/1	208—210	$C_{15}H_{26}ClNOS$	11,35	11,66	4,29	4,63	10,63	10,54
изо-C_5H_{11}	56,2	173—175/1	205—207	$C_{15}H_{26}ClNOS$	11,44	11,66	4,88	4,63	10,82	10,54

Сульфаты γ-(4-алкоксибензилмеркапто)пропилгуанидинов. Смесь 0,02 моля γ-(4-алкоксибензилмеркапто)пропиламина в 15 *мл* диметилформамида и 2,78 *г* (0,02 моля) сульфата S-метилизотиомочевины в 5 *мл* воды нагревают в течение 12 часов при температуре 140—150°. После отгонки растворителя остаток обрабатывают безводным ацетоном. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (табл. 3).

Таблица 3

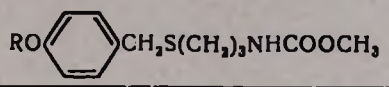


R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, % N найдено	N вычислено	S найдено	S вычислено
CH_3	89,4	178—180	$C_{12}H_{19}N_3OS \cdot 0,5\ H_2SO_4$	13,82	13,89	15,73	15,90
C_2H_5	70,0	230—232	$C_{13}H_{21}N_3OS \cdot 0,5\ H_2SO_4$	13,09	13,28	14,96	15,17
C_3H_7	72,3	—*	$C_{14}H_{23}N_3OS \cdot 0,5\ H_2SO_4$	12,58	12,71	14,28	14,55
изо-C_3H_7	71,5	225—227	$C_{14}H_{23}N_3OS \cdot 0,5\ H_2SO_4$	12,60	12,71	14,32	14,55
C_4H_9	61,0	228—230	$C_{15}H_{25}N_3OS \cdot 0,5\ H_2SO_4$	11,87	12,19	13,75	13,96
изо-C_4H_9	62,4	235—237	$C_{15}H_{25}N_3OS \cdot 0,5\ H_2SO_4$	12,07	12,19	13,67	13,96
C_5H_{11}	55,5	253—255	$C_{16}H_{27}N_3OS \cdot 0,5\ H_2SO_4$	11,49	11,72	13,23	13,41
изо-C_5H_{11}	83,8	248—250	$C_{16}H_{27}N_3OS \cdot 0,5\ H_2SO_4$	11,92	11,72	13,06	13,41

* Маслообразное вещество.

Метиловые эфиры γ-(4-алкоксибензилмеркапто)пропилкарбаминовой кислоты. В трехгорлую колбу помещают 0,01 моля γ(4-алкоксибензилмеркапто)пропиламина в 10 *мл* эфира и при перемешивании одновременно прибавляют раствор 0,95 *г* (0,01 моля) метилового эфира хлоругольной кислоты в 5 *мл* эфира и 5,3 *мл* 30%-ного едкого натра. Перемешивание продолжают при комнатной температуре до исчезновения кристаллического гидрохлорида амина. Эфирный слой отделяют, водный дважды экстрагируют эфиром, высушивают над сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Полученные данные приведены в таблице 4.

Таблица 4



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %					
				C		H		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH_3	73,1	57—59	$C_{13}H_{19}NO_3S$	58,11	57,98	7,35	7,10	5,55	5,22
C_2H_5	74,4	33—35	$C_{14}H_{21}NO_3S$	59,47	59,28	7,64	7,46	5,34	4,96
C_3H_7	74,1	39—41	$C_{15}H_{23}NO_3S$	60,78	60,55	7,91	7,79	4,86	4,72
изо-C_3H_7	66,5	*	$C_{15}H_{23}NO_3S$	60,82	60,55	7,84	7,79	4,97	4,72
C_4H_9	77,0	41—43	$C_{16}H_{25}NO_3S$	61,93	61,67	8,36	8,09	4,24	4,52
изо-C_4H_9	73,8	39—41	$C_{16}H_{25}NO_3S$	61,45	61,67	8,41	8,09	4,32	4,52
C_5H_{11}	55,3	37—39	$C_{17}H_{27}NO_3S$	62,58	62,72	8,77	8,36	3,90	4,01
изо-C_5H_{11}	56,8	49—51	$C_{17}H_{27}NO_3S$	62,96	62,72	8,40	8,36	4,34	4,01

* Т. кип. 193—195°/1 *мм*, d_4^{20} 1,0902, n_D^{20} 1,5348, MR_D найдено 82,86 вычислено 84,96.

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԳՈՒԱՆԻԴԻՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

IX. γ-(4-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼՄԵՐԿԱՊՏՈ)ՊՐՈՊԻԼԳՈՒԱՆԻԴԻՆՆԵՐԻ և ՄԻ ՔԱՆԻ ՈՒՐԵԹԱՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ, Թ. Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ և Պ. Ռ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

Ամփոփում

Հիպոթենզիվ հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզել ենք մի շարք γ-(4-ալկօքսիբենզիլմերկապտո)պրոպիլգուանիդիններ՝

S-մեթիլիզոթիոմիզանյութի և γ-(4-ալկօքսիբենզիլմերկապտո)պրոպիլամինների փոխազդմամբ։ Վերջիններս ստացված են S-(4-ալկօքսիբենզիլ)-իզոթիոմիզանյութի հիդրոքլորիդների և ակրիլանիտրիլի փոխազդման և ստացված նիտրիլները լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնելու ճանապարհով։

γ-(4-Ալկօքսիբենզիլմերկապտո)պրոպիլամիններն օգտագործված են նաև մի շարք ուրեթաններ ստանալու համար։

ЛИТЕРАТУРА

1. *Т. Р. Овсепян, А. А. Ароян*, Арм. хим. ж., 21, 696 (1968).
2. *А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян*, Арм. хим. ж., 21, 858 (1968).
3. *А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян*, Изв. АН АрмССР, ХН, 12, 63 (1959).
4. *M. J. Cozens, R. J. Eden, D. W. Hills*, J. Med. Chem., 10, 1006 (1967); Япон. пат., 17, 460 ('66) (1962) [C. A., 66, 1784, 185785 (1967)].
5. Материалы первой всесоюзной конференции по химиотерапии злокачественных опухолей, Рига, 1968 г., стр. 138.